

# Vaikų pirminės Epštein–Bar virusinės infekcijos komplikacijos

COMPLICATIONS OF PRIMARY EPSTEIN–BARR VIRUS INFECTION IN CHILDREN

Irena Narkevičiūtė, Rasa Kaminskienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika



### Santrauka

**Tyrimo tikslas** – nustatyti hospitalizuotiems vaikams, kurie sirgo laboratoriškai patvirtinta Epštein–Bar virusine (EBV) infekcija, pasireiškusias komplikacijas ir jų dažnumą, atsižvelgiant į vaiko amžių. **Tyrimo medžiaga ir metodai.** 2002–2004 metais Vilniaus universiteto Vaikų ligoninės Pediatrijos centre 113 hospitalizuotų dėl infekcinės mononukleozės pacientų buvo nustatyta pirminė Epštein–Bar virusinė infekcija, radus kraujo serume EBV IgM klasės antikūnų. Ligoniai buvo suskirstyti į tris grupes pagal amžių (0–5 m., 6–11 m. ir 12–17 m.). **Rezultatai.** Komplikacijų nustatyta 68 proc. vaikų, iš jų sunkių – 20 proc. Trečdaliui ligonių pasireiškė po 2 ar 3 komplikacijas. Viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija buvo dažniausia ir sunkiausia komplikacija. Egzantema, dažniausiai susijusi su antibiotikų vartojimu, nustatyta daugiau nei trečdaliui ligonių. Viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos ir egzantemos atvejų daugiausia buvo vaikų iki 5 metų grupėje. Gliukokortikoidais gydyti 16 proc. vaikų, kuriems radosi komplikacijų. Visų ligonių ligos baigtis buvo gera. **Išvados.** Hospitalizuotiems dėl pirminės EBV infekcijos vaikams komplikacijų kyla dažnai, bet jos paprastai būna nesunkios. Egzantemos atvejų skaičių būtų galima sumažinti apribojus vaikų, kuriems nustatytas mononukleozės sindromas, gydymą antibiotikais.

**Reikšminiai žodžiai:** EBV infekcija, komplikacijos, vaikai.

### Summary

**Aim.** To establish the complications among hospitalised children whose had confirmed Epstein–Barr virus (EBV) infection, according to the children's age. **Materials and methods.** In 2002–2004 113 children were treated at the Paediatrics Centre of the Children's Hospital of Vilnius University whose clinical diagnosis of acute infectious mononucleosis was confirmed by specific EBV antibodies of class IgM. The children were distributed into three age groups (0–5 years, 6–11 and 12–17). **Results.** 68 % children had complications and 20 proc. of them had severe complications. One third of children had 2–3 types of complications at the same time. The majority of complications were upper airway obstruction and rashes, which were related with consumption of antibiotics. Airway obstruction and rash occurred mostly in children less than 5 years of age. Corticosteroids were used for treatment of complications in 16proc. patients. No deaths were recorded. **Conclusions.** The complications among hospitalised children with primary EBV infection were common, but mostly not heavy. We can reduce cases of rashes, if we restrict consumption of antibiotics for children with mononucleosis.

**Key words:** EBV infection, complication, children.

*Doc. Irena Narkevičiūtė 1970 m. baigė Vilniaus universiteto Medicinos fakultetą, 1975 m. apgynė disertaciją „Klinikinės imunologinės maisto toksinių infekcijų paralelės“. Spaudoje paskelbė daugiau kaip 100 mokslinių straipsnių. Mokslinių tyrinėjimų ir domėjimosi sritys: vaikų ligos, kvėpavimo organų ir infekcinės ligos, klinikinė mikrobiologija, hospitalinė infekcija. Dirba Vilniaus universiteto Vaikų ligoninėje, Santariškių g. 4, LT-08406 Vilnius. El. paštas irena.narkeviciute@vuvl.lt*

*Rasa Kaminskienė, gydytoja rezidentė, 2003 m. baigė Vilniaus universiteto Medicinos fakultete pediatrijos studijų programą. Spaudoje paskelbė vieną mokslinį straipsnį. Dirba Vilniaus universiteto Vaikų ligoninėje, Santariškių g. 4, LT-08406 Vilnius. El. paštas rasa.kamins@medscape.com*

Epštein–Bar virusinę infekcinę ligą sukelia Epštein–Bar (*Epstein–Barr*) virusas (EBV). Jos negalima sutapatinti su infekcine mononukleoze, nes infekcinė mononukleozė yra klinikinis sindromas, kurio priežastis gali būti EBV (iki 90 proc.) ir kiti mikroorganizmai (citomegalovirusas, adenovirusai, žmogaus 6 tipo herpes virusas, žmogaus imunodeficito virusas, toksoplazmos ir kt.) [1–3]. Lietuvoje per penkerius (2000–2004) metus kasmet užregistruojama vidutiniškai 200 infekcinės mononukleozės atvejų. EBV infekcijos komplikacijos išsamiau aprašytos tik pavieniuose literatūros šaltiniuose [4,5]. Dažniau aptariami pavieniai komplikuoti EBV infekcijos klinikiniai atvejai. Lietuvoje iki šiol nebuvo apibendrinta EBV infekcija sirgusių vaikų klinikinė medžiaga, komplikacijų dažnumas, ligos baigtys.

**Tyrimo tikslas** – nustatyti hospitalizuotiems vaikams, kurie sirgo laboratoriskai patvirtinta Epštein–Bar virusine (EBV) infekcija, pasireiškusias komplikacijas ir jų dažnumą, atsižvelgiant į vaiko amžių.

## TIRIAMŪJŲ KONTINGENTAS IR TYRIMO METODAI

113 pacientų, 2002–2004 metais gydytų Vilniaus universiteto Vaikų ligoninės Pediatrijos centre, pirminės Epštein–Bar virusinės infekcijos diagnozė buvo patvirtinta radus kraujo serume EBV IgM klasės antikūnų (ELISA, Dade Behring, Vokietija). Visiems ligoniams nustatytas infekcinės mononukleozės klinikinis sindromas. Visiems buvo atlikti bendrasis kraujo, šlapimo tyrimai bei pasėlis nuo tonzilių dėl *Streptococcus pyogenes*. Esant klinikinių simptomų, buvo ištirti kepenų laboratoriniai rodikliai (alaninaminotransferazė, aspartataminotransferazė, gamaglutamiltransferazė, bilirubinas).

Ligoniai suskirstyti į tris grupes pagal amžių: I gr. – 0–5 m., II gr. – 6–11 m. ir III gr. – 12–17 m. vaikai.

**1 lentelė. EBV infekcijos komplikacijų skaičius ir vaiko amžius**

Vaiko amžius (m.)	Komplikacijų skaičius, <i>n</i> (proc.)			
	Iš viso	1	2	3
0–5	52 (76)	35 (51)	16 (24)	1 (1)
6–11	9 (36)	6 (24)	3 (12)	0
12–17	16 (80)	10 (50)	6 (30)	0
Iš viso	77 (68)	51 (45)	25 (22)	1 (1)

Duomenys pateikti vidurkiais su standartinu nuokrypiu arba procentais. Rezultatai analizuoti taikant Stjudento (*t*) kriterijų. Laikyta, kad skirtumas tarp grupių reikšmingas, jei  $p < 0,05$ .

## REZULTATAI

Iš 113 pacientų 72 (64 proc.) buvo berniukai ir 41 (36 proc.) mergaitė. Vaikų amžius buvo nuo 9 mėnesių iki 17 metų (vidurkis –  $6,2 \pm 4,5$  m.): 69 vaikai – iki 5 metų (vidurkis – 2,9 m.), 25 – 6–11 metų (vidurkis – 8,6 m.), 20 – 12–17 metų (vidurkis – 14,1 m.). Į ligoninę sergantys vaikai atvyko 4–23 ligos dieną. Iki hospitalizacijos 74 (65 proc.) pacientai buvo gydyti antibiotikais: 31 – amoksicilinu, ampicilinu, 8 – amoksicilinu ir penicilinu ar amoksicilinu ir makrolidais, ar penicilinu ir makrolidais, o 35 – makrolidais. Antibiotikų gavo 40 (59 proc.) I grupės, 19 (76 proc.) II grupės ir 15 (75 proc.) III grupės vaikų.

1 ir 2 lentelėse pateiktas komplikacijų skaičius atsižvelgiant į vaiko amžių.

77 (68 proc.) vaikams nustatytos 105 (93 proc.) komplikacijos. 51-am vaikui (66 proc.) pasireiškė po vieną komplikaciją, o 26-iems (34 proc.) – po dvi ar tris. Daugiausia komplikacijų nustatyta I ir III grupės ligoniams, o mažiausiai – II grupės ( $p < 0,001$ ). Be to, po 2 ar 3 komplikacijas rečiau kilo II grupės ligoniams nei I ir III grupės ( $p < 0,001$ ).

Egzantema ir viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija (VKTO) – dažniausios komplikacijos. Egzantema iki 5 metų vaikams

**2 lentelė. EBV infekcijos komplikacijos ir vaiko amžius**

Vaiko amžius (m.)	Komplikacijos, <i>n</i> (proc.)						Iš viso
	Egzantema	VKTO*	<i>S.pyogenes</i> tonzilitas	Sinusitas	Kepenų pažeidimas**	Trombocitopenija	
0–5	29 (43)	32 (47)	5 (7)	0	3 (60)	1 (1)	70 (103)
6–11	5 (20)	4 (16)	2 (8)	0	1 (100)	0	12 (48)
12–17	7 (35)	2 (10)	2 (10)	1 (5)	5 (83)	6 (30)	23 (115)
Iš viso	41 (36)	38 (34)	9 (8)	1 (1)	9 (75)	7 (6)	105 (93)***

\*Viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija; \*\*iširta 12 ligonių; \*\*\*26 ligoniams buvo po 2 ar 3 komplikacijas.

diagnozuota dvigubai dažniau nei 6–11 metų vaikams. Duomenys statistiškai reikšmingi ( $p < 0,001$ ). VKTO statistiškai reikšmingai dažniau buvo I grupės vaikams nei II ir III ( $p < 0,001$ ).

Kepenų fermentai ir bilirubinas buvo ištirti 12 ligonių. Saikingai padidėjęs (90–180 U/L) fermentų kiekis nustatytas 9 vaikams, o padidėjęs (45–62 mmol/l) bendrasis bilirubino kiekis – dviem. Gelta diagnozuota dviem ligoniams. Nedidelė trombocitopenija ( $70\text{--}140 \times 10^9/l$ ) buvo septyniems ligoniams. Trombocitopenija dažniau nustatyta 12–17 metų vaikams nei jaunesniems. Skirtumas statistiškai reikšmingas ( $p < 0,001$ ). *S.pyogenes* faringotonzilito dažnumas visose trijose ligonių grupėse buvo vienodas.

Gliukokortikoidais gydyti 12 (11 proc.) vaikų: 9 (13 proc.) – I gr., 2 (8 proc.) – II gr. ir 1 (5 proc.) – III gr. Penkiems ligoniams hormonų skirta dėl sunkios viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos ir septyniems dėl vidutinės obstrukcijos bei splenomegalijos ir nepraeinančio (8–17 dienų) febrilaus karščiavimo. Visi ligoniai būklei pagerėjus išrašyti į namus.

## REZULTATŲ APTARIMAS

Mūsų atlikta didelės grupės pacientų, kurie sirgo Epstein–Bar virusine infekcija, analizė yra pirmoji Lietuvoje. Ji rodo, kad hospitalizuotiems vaikams komplikacijų kyla dažnai (68 proc.), net trečdaliui vaikų jų buvo po dvi ar tris. Literatūros duomenimis [1–7], EBV infekcijos komplikacijų įvairovė labai didelė: sutrinka daugelis organų ir sistemų, o mūsų tyrime ji buvo mažesnė.

Mūsų ligoniams dažniausiai pasireiškė odos ir kvėpavimo sistemos pažeidimai. Įvairių odos išbėrimų (dažniausiai makulopapulinis) buvo daugiau nei trečdaliui vaikų, statistiškai reikšmingai dažniau 0–5 m., rečiau – 6–11 m. vaikams. 33 (80 proc.) vaikai ambulatoriškai nuo tonzilito sindromo gydyti antibiotikais, dažniausiai amoksicilinu. C. V. Sumaya ir Y. Ench [4], išanalizavę 113 vaikų, sirgusių EBV infekcija, duomenis, nustatė, kad egzantema pasitaikė 25,5 proc. vaikų, dažniau jaunesniems (iki 4 metų) nei vyresniems. Literatūros šaltiniuose teigiama, kad aminopenicilinai sukelia išbėrimą 28–69 proc. suaugusiųjų ir 100 proc. vaikų, sergančių infekcine mononukleoze [8]. C. W. Chan su bendradarbiais [5], stebėję 77 EBV infekcija sirgu-

sius vaikus, 23 proc. nustatė odos išbėrimų. Makrolidai buvo laikomi saugiais antibiotikais ir rekomenduojami prisidėjusios bakterinės infekcijos gydymui. Aprašyta kliniškinių atvejų, kai makrolidai taip pat sukėlė išbėrimą [9,10]. Egzantemos patogenezė iki šiol nėra gerai žinoma. Odos ir limfocitų transformacijos testais įrodyta, kad sergant infekcine mononukleoze išberia dėl sensibilizacijos amoksicilinu [11].

Kvėpavimo sistemos pažeidimų (VKTO, *S.pyogenes* tonzilitas, sinusitas) nustatyta 48 (42 proc.) ligoniams, VKTO – trečdaliui pacientų, dažniau jaunesniems (iki 5 m.). Gliukokortikoidais teko gydyti kas trečią vaiką, turėjusį ryškią kvėpavimo takų obstrukciją. Rečiau (20 proc.) ir lengvesnę obstrukciją, kai nereikėjo gliukokortikoidų, aprašė kiti tyrėjai [5]. Kai kurių autorių darbai rodo, kad VKTO pasitaiko tik 3,5 proc. ligonių [4]. *S.pyogenes* sukeltas tonzilitas mūsų ligoniams buvo nustatytas dažniau nei nurodo kiti tyrėjai [4,5,12].

Tai, kad mūsų pacientams pasireiškė daugiau kvėpavimo sistemos komplikacijų, galima paaiškinti tuo, kad analizuoti ne visi 2002–2004 metais EBV infekcija sirgusių vaikų, o tik hospitalizuotų duomenys.

Mūsų tyrimo rezultatai labai panašūs į kitų tyrėjų, kurie nurodo, kad kepenų transaminazių padaugėja net 40–90 proc. ligonių, sergančių infekcine mononukleoze [3,5]. Nedaug padidėjusi bilirubino koncentracija kraujo serume gali būti nustatyta net iki 45 proc. ligonių, hepatitas – tik 5 proc., o žaibinis hepatitas – itin retai [3]. Gelta, mūsų duomenimis, kaip ir kitų tyrėjų [4], diagnozuojama retai (iki 2 proc.). Pastebėta, kad transaminazių kiekio padidėjimas ir gelta būdingesnė vyresniems vaikams [5].

Nedidelė trombocitopenija buvo tik 7 tiriamiesiems. Literatūros duomenimis, ji gali būti nustatoma gerokai dažniau [3,5,6]. Kai kurie tyrėjai tik nedidelei daliai (3,5 proc.) ligonių diagnozavo trombocitopeniją su hemoragijomis, o neryškios trombocitopenijos nelaiškė komplikacija [4]. Hemolizinė anemija galima 0,5–3 proc. ligonių [3,4]. Šios komplikacijos nebuvo nė vienam mūsų ligoniui.

Taigi daugumos mūsų ligonių, sirgusių EBV infekcija, komplikacijos buvo nesunkios. Sunkių komplikacijų buvo 23 (20 proc.) ligoniams: 12 ligonių – sunki VKTO, 9 ligoniams prisidėjo *S.pyogenes* tonzilitas ir 2 ligoniai susirgo gelta. Lite-

ratūros duomenimis, sunkių komplikacijų pasitaiko iki 5 proc. [13]. Nė vienam mūsų gydytam ligoniui netrūko blužnis, nors penktadaliui ji buvo smarkiai padidėjusi. Blužniai padidėjus 2–3 kartus, gresia didesnė jos trūkimo rizika. Savaiminis arba susijęs su trauma blužnies trūkimas gali įvykti iki 0,2 proc. pacientų, sergančių ūmine infekcine mononukleozė [3]. Nė vienam mūsų pacientui nebuvo diagnozuotas širdies, inkstų, nervų sistemos pažeidimas. Neurologinių komplikacijų sergant EBV infekcine liga gali būti 1–7 proc. ligonių [3,4]. H. Fujimoto su bendradarbiais [14] aprašė 10 pacientų, sirgusių EBV infekcija, kuriems atsirado CNS pažeidimų: encefalitas (4), diseminuotas encefalomyelitas (2), meningitas (2), mielitas (1), cerebelinė ataksija (1).

Visi mūsų stebėti ligoniai pasveiko. EBV infekcijos atvejais mirti gali susilpnėjusio imuniteto ligoniai, berniukai, turintys su X chromosoma susijusius limfoproliferacinio sindromo genus, ligoniai, kuriems kyla la-

bai sunkių komplikacijų (VKTO, žaibinis hepatitas, blužnies trūkimas, aplastinė anemija, progresuojanti trombocitopenija ir kt.) [3].

## IŠVADOS

1. Komplikacijų nustatyta 68 proc. hospitalizuotų dėl pirminės EBV infekcijos vaikų, iš jų sunkių – 20 proc.
2. Trečdaliui ligonių pasireiškė po 2 ar 3 komplikacijas.
3. Viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija – dažniausia ir sunkiausia komplikacija.
4. Egzantema, dažniausiai susijusi su antibiotikų vartojimu, nustatyta daugiau nei trečdaliui ligonių.
5. Viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija ir egzantema dažniausiai buvo vaikams iki 5 metų amžiaus.
6. Gliukokortikoidais gydyta 16 proc. vaikų, kuriems kilo komplikacijų.
7. Visų ligonių ligos baigtis buvo gera.

## LITERATŪRA

1. Ebell MH. Epstein–Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004; 70:1279–87.
2. Meier JL. Mononucleosis. *Curr Treatm Opt Infect Dis* 2003;5(1):27–33.
3. Winnie GB. Mononucleosis and Epstein–Barr virus infection. Available from: <http://www.emedicine.com/ped/topic705.htm>
4. Sumaya CV, Ench Y. Epstein–Barr virus infectious mononucleosis in children: Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 1985;75(6):1003–10.
5. Chan CW, Chiang AKS, Chan KH, Lau ASY. Epstein–Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(11):974–8.
6. Papesch M, Watkins R. Epstein–Barr virus infectious mononucleosis. *Clin Otolaryngol* 2001; 26(1):3–8.
7. Chetham MM, Roberts KB. Infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatr Ann* 1991;20(4):206–13.
8. Breathnach SM, Hintner H. Adverse drug reactions and the skin. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992.
9. Dakdouki GK, Obeid KH, Kanj SS. Azithromycin-induced rash in infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34(12):939–41.
10. Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. [Skin eruption due to azithromycin in an infectious mononucleosis]. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128(4):579.
11. Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol* 2002;147(6):1166–70.
12. Merriam SC, Keeling RP. Beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: uncommon in infectious mononucleosis. *South Med J* 1983;76(5):575–6.
13. Murray BJ. Medical complications of infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 1984;30(5):195–9.
14. Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H, Kaji M. Epstein–Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med* 2003;42(1):33–40.

Gauta: 2007 01 03

Priimta spaudai: 2007 01 22